

553943

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 11 月 4 日 (04.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/094402 A1

(51) 国際特許分類: C07D 333/46, A61K 31/381, 35/78, A61P 3/04, 3/10, 43/00, A23L 1/30, C12N 9/99

(74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMP ビル青山特許事務所 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005865

(22) 国際出願日: 2004 年 4 月 23 日 (23.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-120317 2003 年 4 月 24 日 (24.04.2003) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 森下仁丹株式会社 (MORISHITA JINTAN CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5408566 大阪府大阪市中央区玉造 1 丁目 1 番 3 0 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 浅田 雅宣 (ASADA, Masanori) [JP/JP]; 〒5408566 大阪府大阪市中央区玉造 1 丁目 1 番 3 0 号 森下仁丹株式会社内 Osaka (JP). 河原 有三 (KAWAHARA, Yuzo) [JP/JP]; 〒5408566 大阪府大阪市中央区玉造 1 丁目 1 番 3 0 号 森下仁丹株式会社内 Osaka (JP). 北村 進一 (KITAMURA, Shinichi) [JP/JP]; 〒5998125 大阪府堺市西野 3 2 0 - 1 7 Osaka (JP).

添付公開書類:

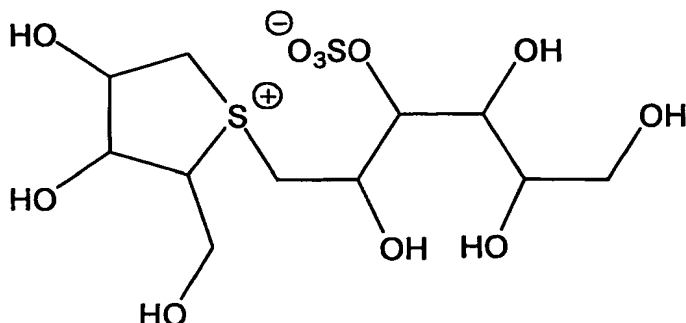
— 国際調査報告書

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL SUBSTANCE HAVING α -GLUCOSIDASE INHIBITING ACTIVITY AND FOOD CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: 新規な α - グルコシダーゼ阻害活性を有する物質およびこれを含有する食品



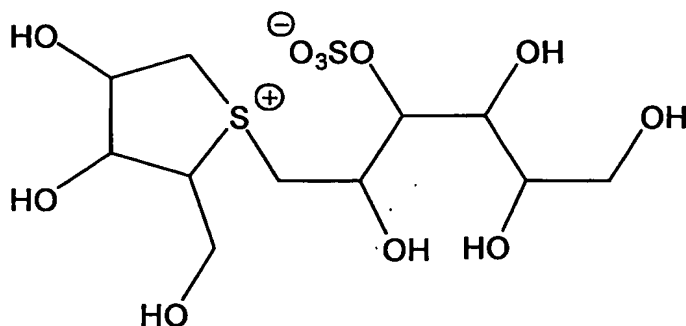
(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a novel substance having α -glucosidase inhibiting activity, derived from natural products and being safe, which substance has not only a blood sugar ameliorating activity being effective in the prevention or treatment of diabetes or obesity but also an activity of reducing postprandial hyper-blood sugar, etc. and to provide food containing the same. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] A substance having α -glucosidase inhibiting activity, represented by the formula:



(57) 要約:

(課題) 糖尿病や肥満の予防または治療に有効な血糖値改善作用および食後の過血糖などの緩和作用を有する、天然物由来でかつ安全である、新規な α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質およびこれを含有する食品を提供すること。

(解決手段) 下記の式で表される、 α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質。



明 細 書

新規な α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質およびこれを含有する食品

5 技術分野

本発明は、糖尿病や肥満の予防または治療に有効な α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質であって、特にデチンムル科またはニシキギ科サラキア属植物からの溶媒抽出物に含まれる新規な α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質に関する。

10

背景技術

生活習慣病の一つである糖尿病は、その患者数は現在も増加の一途を辿り、2025年には全世界でその患者数は3億人に達するといわれている。糖尿病には、インスリン分泌能の低下や消失を主たる原因とするI型糖尿病（インシュリン依存型糖尿病）と、肥満などからインシュリン感受性の低下により生じるII型糖尿病（インシュリン非依存型糖尿病）に大別される。我が国における糖尿病患者の大半はII型糖尿病で、多くは肥満を伴う。

15

II型糖尿病の治療では、血中グルコース濃度の管理が必要不可欠である。そのため、摂取した炭水化物の消化を抑え、それによって食後の血中グルコース濃度の過度の上昇を抑えることが非常に重要である。

20

糖尿病を発症していなくとも、欧米風の食生活様式による高カロリー食物の摂取や過食、更には運動不足を要因とする、肥満や血糖値が高めのヒトも増加している。このようなヒトは、「糖尿病予備軍」と呼ばれ、現在では子供にまで広まっている。前記の食後の血中グルコース濃度の過度の上昇抑制は、糖尿病患者の治療のみならず、このような糖尿病予備軍においても、肥満を解消して糖尿病を予防するために重要な対処法であると考えられる。

25

一方、人間が持つ消化酵素の一つに α -グルコシダーゼがある。この酵素は、生体高分子の生化学的な過程において、ショ糖、麦芽糖などの二糖類を、生体に吸収し易い単糖（例えば、グルコース）に分解するという重要な機能を果たす。

この α -グルコシダーゼの機能を阻害または調節することによって、生体内での吸収糖質量を減少させ、その結果、食後の過度の血糖上昇を抑制することは、II型糖尿病の予防および治療、そして強いては糖尿病予備軍における肥満解消および糖尿病予防にも有効な手段であると考えられる。

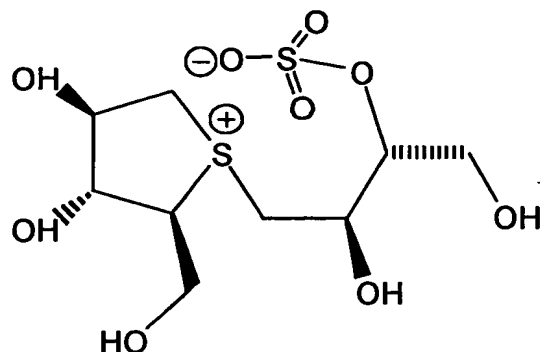
5 α -グルコシダーゼの機能阻害を目的として開発された α -グルコシダーゼ阻害薬としては、現在、商品名ベイスン^(登録商標)(武田薬品工業)および商品名グルコバイ^(登録商標)(バイエル薬品工業)の2種が承認されている。これらは糖尿病治療薬の市場の約15%を占める。前記 α -グルコシダーゼ阻害剤は、糖尿病の治療薬としての作用以外に、過食や運動不足による肥満の解消およびダイエット
10 にも効果を発揮する。しかしながら、これら α -グルコシダーゼ阻害薬は、稀に、肝機能障害や低血糖などの重篤な副作用を引き起こす危険性があると報告されている。そのため、医師の管理下において厳格に処方されなければならない、容易に入手および摂取できないのが現状である。

前記合成医薬品よりも生体に安全で、しかも副作用が比較的緩和である点から、
15 天然物由来の α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質が注目されている。このような物質の例としては、桑(*Morus bombycis* Koidzumi)やツユクサ

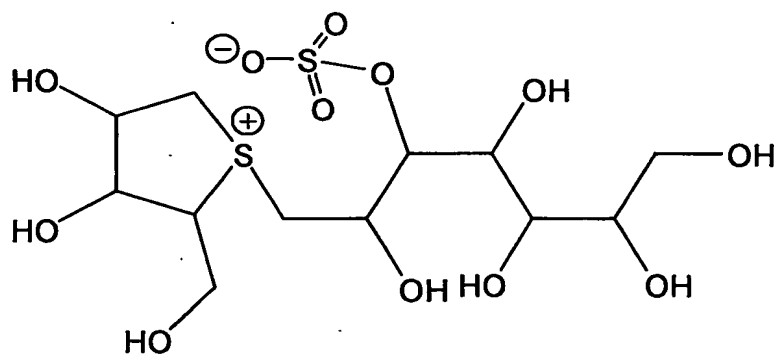
(*Commelina communis*)に含まれるデオキシノジリマイシン[Natural Medicines, 55(5), 251-254(2001)]、およびニシキギ科サラキア属サラキア・レティキュラータ(*Salacia reticulata*)に含まれるサラシノール(*Salacinol*) (Yoshikawa M.,
20 Tetrahedron Lett., 38, 8367-8370(1997))およびコタラノール(*kotalanol*) (Yoshikawa M., Chem. Pharm. Bull., 46(8), 1339-1340(1998))、等が挙げられる。中でも、サラキア・レティキュラータには、特に高い α -グルコシダーゼ阻害活性を示す物質が含まれていると考えられている。

サラキア・レティキュラータは、主にインド南部、スリランカ北部に自生する
25 蔓性の多年生木本植物である。その根や幹は、古来より南アジアの伝統医学であるアーユルヴェーダにおいて抗肥満や糖尿病における自覚症状(口渴)の緩和に用いられてきたことから、その中に含まれているサラシノールおよびコタラノールも生体に比較的安全な物質であると考えられる。前記サラシノールおよびコタラノールはそれぞれ、下記式で表されるチオ糖スルフォニル分子内硫酸塩構造物

である。これらの α -グルコシダーゼ阻害活性はいずれも、現在販売されている合成医薬品グルコバイ^{（登録商標）}（バイエル薬品工業製）とほぼ同等であると報告されている（Yoshikawa M., Chem. Pharm. Bull., 46(8), 1339-1340(1998)）。



Salacinol



kotalanol

5

本発明の目的は、人体に対し安全性が高く、副作用の危険性が低く、しかも有効な α -グルコシダーゼ阻害活性を有する、糖尿病および肥満の予防に有効な、新規 α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質を、合成医薬品に比べて副作用が緩和な天然物から見出すことであつた。

10

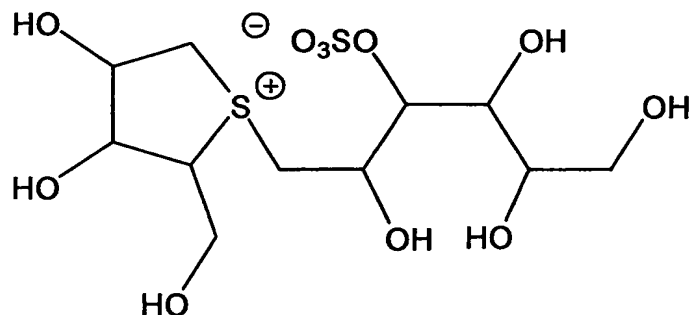
発明の開示

本発明者らは、前記サラキア・レティキュラタが属するデチンムル科またはニシキギ科サラキア属植物からの溶媒抽出物、特にその根および幹からの溶媒抽出物について α -グルコシダーゼ阻害活性をより詳しく調べたところ、前記サラシノールおよびコタラノール以外に、これらよりも α -グルコシダーゼ阻害活性

15

能の高い物質が含まれているのではないかと推測した。そこで、更なる研究を重ねた結果、新規な α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質を見出すに至った。

したがって、本発明は、デチンムル科またはニシキギ科サラキア属植物の根および幹からの溶媒抽出物に含有される、下記の式で表される α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質を提供する。



本発明では、前記式で表される新規な α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質を、サラキア属植物に含まれる類似構造の公知物質（サラシノールやコタラノール等）と区別するために、以降、「レティキュラノール(reticulanol)」と呼ぶ。

本発明の α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質「レティキュラノール」は、デチンムル科またはニシキギ科サラキア属植物の根および幹からの溶媒抽出物に含まれている。ここで、サラキア属植物は、サラキア・レティキュラータ以外に、サラキア・オブロンガ、サラキア・キネンシス (*Salacia chinensis*)、サラキア・マクロフィラ (*Salacia macrophylla*)、サラキア・エクスクルプータ (*Salacia exculpta*)、サラキア・プリノイデス (*Salacia prinoides*)、サラキア・ウンドゥラータ (*Salacia undulata*) などを包含する。

本発明のレティキュラノールは、前記サラキア属植物の溶媒抽出物に含まれている。以下に、前記溶媒抽出物の調製法およびそれからのレティキュラノールの単離精製法についての概略を説明するが、その詳細は以降の実施例に記載する。

最初に、サラキア属植物の根または幹の乾燥物の総重量に対し、約10倍当量の抽出溶媒を加える。抽出溶媒は、水、またはメタノールを初めとするアルコール類、あるいは水とアルコール類またはアセトンなどのケトン類との混合溶媒から選択されてよい。特に好ましくは、抽出溶媒として水を用いる。

次いで、使用する溶媒の沸点付近の温度で1～3時間加熱還流する。還流後、これらを、熱いうちにまたは冷却した後で、濾過する。次に、得られた濾液を減圧下で濃縮する。場合により、抽出残渣に新たに溶媒を加え、前記手順を更に1～2回繰り返してよい。

5 得られた濾液から溶媒を留去することで、所望の溶媒抽出物が得られる。

この後、前記溶媒抽出物を、不要な成分を除去して精製することを目的として、ヘキサン、酢酸エチル、*n*-ブタノールを初めとする有機溶媒等で更に液-液分配に付してもよい。

次に、前記溶媒抽出物を、常套の分離精製方法、例えばカラムクロマトグラフィーなどに付すことにより、本発明の新規 α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質レティキュラノールが得られる。

本発明の所望のレティキュラノールは、デチンムル科またはニシキギ科サラキア属植物の根および幹からの溶媒抽出物の中でも、特に、サラキア・レティキュラタの根および幹からの水抽出物に多く含まれている。

15 本発明においてレティキュラノールは、単体で、あるいは分離前のレティキュラノールを含む前記溶媒抽出物のまま（例えば、レティキュラノールを含有する α -グルコシダーゼ阻害活性組成物として）使用されてもよい。

本発明は、本発明のレティキュラノールまたは前記 α -グルコシダーゼ阻害活性組成物を有効成分として含有する食品も更に提供する。このような食品は、例えば、糖尿病の予防および治療のみならず、肥満の予防や解消にも有効である。

20 本発明の食品は、より好ましくは、経口摂取可能なものとして提供される。そのため、本発明の食品は、前記有効成分以外に、医薬分野において常用される既知の他の化合物、または粉末、固形剤または液剤に成型するのに必要な化合物、などを適宜包含してよい。そのような化合物の例としては、エリスリトール、マルチトール、ヒドロキシプロピルセルロース、カオリン、タルク、炭酸カルシウムなどが挙げられる。

25 本発明の食品は、本発明のレティキュラノールを、その α -グルコシダーゼ阻害活性が有効に機能し得る量、例えば、食品の全重量に対して、レティキュラノールを少なくとも0.0001重量%、好ましくは0.0005～0.01重

量%、より好ましくは0.001~0.005重量%の量で含有していてよい。

以下の調製例および実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら調製例および実施例に限定されるものではない。

実施例

5

調製例 1

サラキア・レティキュラータの根および幹からの水抽出物の調製方法

10

サラキア・レティキュラータの乾燥根および幹の粉碎物1500 gに水10リットルを適量加えて、100℃において2時間抽出した。得られた抽出液を濾別し、有効成分を含む濾液を得た。抽出残渣については、更に水を加えて、前記と同様の操作を2回繰り返した。

前記操作で得られた濾液を全て合わせて、減圧下、水流式アスピレーターを用いて、40℃で濃縮を行うことにより、サラキア・レティキュラータの水抽出物(202 g)を得た。

調製例 2

15

レティキュラノールの単離

調製例1で得たサラキア・レティキュラータの根および幹からの水抽出物

20

(202 g) に水0.6リットルを加えて室温で加温溶解した後、遠心分離(毎分1500回転、5分間)を行って、水可溶部(135 g)と不溶部(62 g)に分けた。前記水可溶部(135 g)を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて更に5つのフラクション(以降、Fr.1~5と略す)に分画した。カラムクロマトグラフィー分離条件およびそれにより得られた各フラクションは以下の通りである：

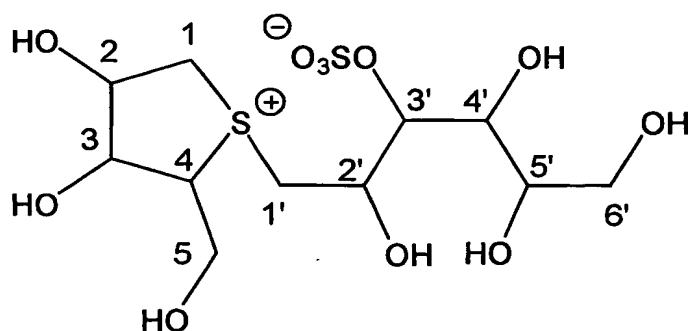
シリカゲル(1300 g), 溶媒 ; CHCl₃: MeOH: H₂O= 60:40:10 (Fr. 1)→55:45:10 (Fr. 2)→50:50:10 (Fr. 3)→30:70:10 (Fr. 4)→含水アセトン (Fr. 5)。

25

前記Fr. 3 (17.8 g) について、ポリアミンを用いたHPLC分取 [検出 ; 示差屈折光度計、カラム : YMC-pack PolyamineII (直径Φ2.0 X 25.0 cm)、流速 : 9.0 ml/min、溶媒 : 70%アセトニトリル水溶液] によって精製を行い、6つのフラクション (Fr. 3-1, Fr. 3-2, Fr. 3-3, Fr. 3-4, Fr. 3-5およびFr. 3-6) に分画した。

得られた各フラクションの定性分析を、水素核 (^1H) および炭素核 (^{13}C) の核磁気共鳴法 (NMR) および高速分子衝撃イオン化型質量分析 (Fab-MS) により行ったところ、Fr. 3-2はサラシノール (サラキア水抽出物エキスに対し、収率0.0321%)、Fr. 3-6はコタラノール (同、収率0.0090%) であると同定された。

Fr. 3-5は、下記の各種スペクトルデータに基づき、下記構造式を有する新規物質・レティキュラノール (収率0.0142%) であることが分かった。



Fab-MS m/z 392.8 (M-H^+)

^1H -NMR (重水、500 MHz) : \square 4.47 (1H, dd, $J=3.5, 7.5$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J=3.5, 7.5$ Hz), 4.19-4.10 (3H, m), 3.84-3.60 (5H, m), 3.62 (2H, d, $J=3.5$ Hz), 3.50 (1H, dd, $J=3.0, 12.0$ Hz), 3.39 (1H, dd, $J=6.0, 12.0$ Hz).

^{13}C -NMR (重水、126 MHz) : \square 79.0* (3'), 77.3* (3), 76.2 (2), 71.0 (5'), 69.5 (4), 68.3 (4), 66.0 (2'), 61.7 (6'), 58.6 (5), 49.8 (1'), 47.4 (1)

(*: 互換性有り)。

実施例 1 : α -グルコシダーゼ阻害活性の測定

粗酵素の調製

10 mL の 0.1M マレイン酸バッファー (pH 6.0) に 1 g の intestinal acetone powder rat (SIGMA社製) を懸濁した後、遠心分離 (3,000 rpm, 4°C, 20 min) した。得られた上清を分離し、粗酵素原液とした。この粗酵素原液を、以下のコントロール試料について求めた希釈倍率で希釈したものを粗酵素希釈液とし、これを後続のスクラーゼ (sucrase) 阻害活性の測定に使用した。

コントロール試験 :

試験管に緩衝液 50 μL 、74 mM sucrose 水溶液 100 μL を分注し、水浴中 37°C

にて3分間予備加温した。この試験管中に、希釈した粗酵素原液を 50 μ L 添加し、37°C にて30分間反応させた。反応終了後、精製水 800 μ L を添加した。さらに 80°C にて3分間加温することで酵素を失活させて反応を停止させた。反応液中のグルコース濃度を市販のキット・ムタロターゼ・グルコースオキシダーゼ法（グルコースCIIテストワコー、和光純薬工業製）を使用して定量した。その結果、粗酵素原液は、グルコース生成量が 5 mg/dL となるように、0.1M マレイン酸バッファ（pH 6.0）で3倍に希釈した。

被験物質のスクラーゼ阻害活性の測定

被験物質としては、前記調製例2で得た本発明のレティキュラノール、および比較用のサラシノールおよびコタラノールを使用した。試験管に、被験物質を 0.1M マレイン酸バッファ（pH 6.0）に溶解させた試験試料（被験物質濃度3～30 μ g/mL）50 μ L を入れ、ここへ74 mM スクロース(sucrose)水溶液 100 μ L をそれぞれ分注し、水浴中37°C にて3分間予備加温した。次いでここへ、前記粗酵素希釈液を50 μ L ずつ添加し、37°C で30分間反応させた。反応終了後、精製水 800 μ L をそれぞれに添加し、さらに80°C にて3分間加温することで酵素を失活させて反応を停止させた。

反応停止後、反応液中のグルコース濃度を市販の前記グルコースCIIテストワコー（和光純薬工業製）を使用して定量した。

別途、比較用被験物質としての前記調製例2で得たサラシノールを用い、上記と同様にして反応および定量を行った。

ブランク試験：

マレイン酸バッファに溶解させた各被験物質 50 μ L にスクロース水溶液 100 μ L を混合した。ここへ精製水 800 μ L を加え、続いて粗酵素希釈液50 μ L を添加した後、直ちに80°C に加温して酵素を失活させた。この後、反応液中のグルコース濃度を上記と同様の方法によりそれぞれ測定した。

IC₅₀値の算出

スクラーゼ阻害活性は、以下の式から算出した。

$$\text{スクラーゼ阻害活性 (\%)} = \{(Glc_0 - Glc_x) / Glc_0\} \times 100$$

式中、Glc_xは、試験試料中のグルコース濃度から対応するブランク試験でのグ

ルコース濃度を差し引いた値であり、そしてGlc₀は、対応するコントロールのグルコース濃度である。

前記式より算出した阻害活性(%)を縦軸にとり、各被験物質濃度 ($\mu\text{g/mL}$) を横軸にプロットして阻害曲線を作成した。この阻害曲線より、50%阻害濃度

5 (IC₅₀値) を算出し、スクラーゼ阻害活性とした。結果 (IC₅₀) を以下に示す。

前記実験に対する

表 1

被験物質	IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)
レティキュラノール (本発明)	0.38
サラシノール (比較)	0.81
コタラノール (比較)	0.18

10 この結果から、サラキア・レティキュラータの乾燥根および幹の粉碎物の水抽出物から単離されたレティキュラノール (本発明)、サラシノール (比較用) およびコタラノール (比較用) はいずれも、非常に強い α -グルコシダーゼ阻害活性を示し、しかも本発明のレティキュラノールの α -グルコシダーゼ阻害活性が、サラシノールに比べて2倍以上であることが分かる。

製剤例 1 : チュアブル錠の製造 (本発明)

表 2

組 成	配合量* (重量%)
調製例 1 で得たサラキア・レティキュラータの根および幹からの水抽出物	10.0
マルトシルシクロデキストリン	14.0
コーンスターチ	11.0
ブドウ糖	42.5
ゼラチン	5.0
1-メントール	1.0
香料	0.5
無水リン酸水素カルシウム	15.0
シヨ糖脂肪酸エステル	1.0

15 * : 全組成の合計重量を100重量%とする

上記組成中、香料、1-メントールおよびシヨ糖脂肪酸エステル以外の全てを練り合わせた。ここに、1-メントールおよびシヨ糖脂肪酸エステルを加えて、さらに練合した後、最後に香料を加え、押し出し造粒法により顆粒を作成した。

次いで、この顆粒を40℃で乾燥した後、打錠機を用いることにより、経口摂取し易い形状のチュアブル錠を製造した。

得られたチュアブル錠は、高い α -グルコシダーゼ阻害作用を示す本発明のサラキア・レティキュラータ水抽出物を含んでいる。

5 実施例2：ドリンク剤の製造（本発明）

表3

組 成	配合量
調製例1で得たサラキア・レティキュラータの根および幹からの水抽出物	1000 mg
D L-酒石酸ナトリウム	10 mg
エリスリトール	10 g
クエン酸	1.2 g
コハク酸	1 ml
ビタミンC	1 g
香料	1 ml

上記全組成を蒸留水800 mlに溶解し、蒸留水を加えて全量1000 mlとした後、0.22 μ mの滅菌フィルターで除菌し、100 mlずつ褐色瓶に無菌充填して、ドリンク剤を製造した。このドリンク剤には、 α -グルコシダーゼ阻害作用に有効な成分として、本発明のサラキア・レティキュラータからの水溶媒抽出物が1本あたり100 mg配合されている。

発明の効果

本発明の新規な α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質レティキュラノールは、天然植物の溶媒抽出物中に含まれており、公知の有効成分（サラシノールおよびコタラノール）と類似のチオ糖スルフォニル分子内硫酸塩構造を有する。本発明のレティキュラノールは、南アジアの伝承医学において長年使用されてきた天然植物を起源とするため、合成医薬品に比べて、生体に対する安全性が高い。

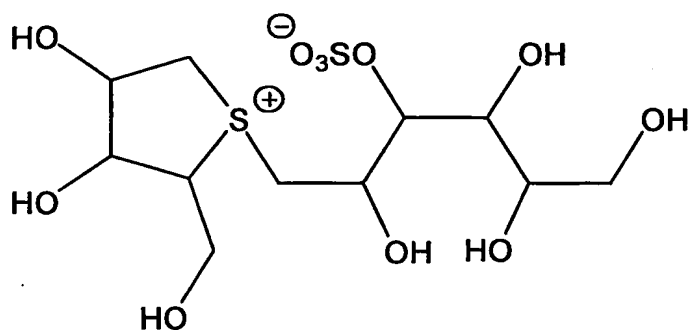
本発明のレティキュラノールは、例えば、食品などに配合することで、毎日摂取することができる。このような食品は、レティキュラノールの α -グルコシダーゼ阻害活性により、食後の過血糖を押さえられることから、糖尿病の予防に有効であるのみならず、糖尿病患者の症状緩和（すなわち、治療）への利用も期待され得る。

本発明のレティキュラノールは、優れた α -グルコシダーゼ阻害活性を示すた

め、今後の医薬品において、リード薬物となる可能性が高いと考えられる。これによって、レティキュラノールは、サラキア属植物の潜在的に保有する血糖値改善作用を証明する化合物の一つとなった。

請求の範囲

1. 下記の式で表される、 α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質。



2. デチンムル科(Hippocrateaceae)またはニシキギ科(Celastraceae)サラキア(Salacia)属植物の根および幹からの溶媒抽出物に含有される請求項 1 記載の α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質。
3. 前記植物がサラキア・レティキュラータである請求項 2 記載の α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質。
4. 請求項 1 の α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質を含有する α -グルコシダーゼ阻害活性組成物。
5. 請求項 1 記載の α -グルコシダーゼ阻害活性を有する物質を含有する食品。
6. 請求項 4 記載の α -グルコシダーゼ阻害活性組成物を含有する食品。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005865

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D333/46, A61K31/381, 35/78, A61P3/04, 3/10, 43/00,
A23L1/30, C12N9/99

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D333/46, A61K31/381, 35/78, A61P3/04, 3/10, 43/00,
A23L1/30, C12N9/99

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN),
BIOTECHABS (STN), WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Masayuki YOSHIKAWA et al., "Salacia-Zoku Shokubutsu no Polyphenol Seibun: α -Glucosidase Oyobi Aldose Reductase Sogai Kassei Seibun", Mangiferin, no Teiryo Bunseki, Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 2001, 121(5), pages 371 to 378, full text	2, 3 1, 4-6
X Y	YOSHIKAWA, M. et al., Kotalanol, a Potent α -Glucosidase Inhibitor with Thiosugar Sulfonium Sulfate Structure, from Antidiabetic Ayurvedic Medicine Salacia reticulata., Chem. Pharm.Bull., 1998, 46(8), pages 1339 to 1340	2, 3 1, 4-6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered
to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international
filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than
the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority
date and not in conflict with the application but cited to understand
the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such combination
being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 August, 2004 (12.08.04)

Date of mailing of the international search report

31 August, 2004 (31.08.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005865

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	YOSHIKAWA, M. et al., SALACINOL, POTENT ANTIDIABETIC PRINCIPLE WITH UNIQUE THIOSUGAR SULFONIUM SULFATE STRUCTURE FROM THE AYURVEDIC TRADITIONAL MEDICINE <i>Salacia reticulata</i> IN SRI LANKA AND INDIA., Tetrahedron Lett., 1997, 38(48), pages 8367 to 8370	2,3 1,4-6
X Y	MATSUDA, H. et al., Antidiabetic Principles of Natural Medicines., IV., Aldose Reductase and α -Glucosidase inhibitors from the Roots of <i>Salacia oblonga</i> Wall. (Celastraceae): Structure of a New Friendelane-Type Triterpene, Kotalagenin 16-Acetate., Chem.Pharm.Bull., 1999, 47(12), pages 1725 to 1729	2,3 1,4-6
X Y	JP 2000-86653 A (Rankaayurubetikkuhabu Yakuhin Kabushiki Kaisha), 28 March, 2000 (28.03.00), Full text (Family: none)	2,3 1,4-6
X Y	JP 11-29472 A (Research Institute For Production Development), 02 February, 1999 (02.02.99), Full text & US 2002/0041904 A1 & US 6376682 B1	2,3 1,4-6
X Y	Osami KAJIMOTO et al., "Salacia reticulata Mizu Chushutsubutsu ni Okeru Kyokaigata Oyobi Keisho 2-gata Tonyobyō Shorei ni Taisuru Rinsho Koka", Journal of Japanese Society of Nutrition, and Food Science, 2000, 53(5), pages 199 to 205, full text	2,3 5,6
X Y	JP 2001-103928 A (Fancl Corp.), 17 April, 2001 (17.04.01), Full text (Family: none)	2,3 5,6
Y	WO 01/49674 A2 (SIMON FRASER UNIVERSITY), 12 July, 2001 (12.07.01), Full text & AU 200126591 A & US 6455573 B1 & EP 1248779 A2 & CN 1404476 A & JP 2003-519220 A & US 2003/0191104 A1	1-6
A	JP 2002-104979 A (Nippon Kefia Kabushiki Kaisha), 10 April, 2002 (10.04.02), (Family: none)	5,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005865

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X P,Y	Masayuki YOSHIKAWA et al., "Thai-san Salacia chinesis no Seibutsu Kassei: α -Glucosidase Sogai Kassei o Shihyo to shita Hinshitsu Hyoka", Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 2003, 123(10), pages 871 to 880	2,3 1,4-6
P,X P,Y	JP 2003-171299 A (Bio Venture Bank Co., Ltd.), 17 June, 2003 (17.06.03), (Family: none).	2,3 5,6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D333/46, A61K31/381, 35/78, A61P3/04, 3/10, 43/00, A23L1/30, C12N9/99

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D333/46, A61K31/381, 35/78, A61P3/04, 3/10, 43/00, A23L1/30, C12N9/99

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	吉川 雅之ら, <i>Salacia</i> 属植物のポリフェノール成分: α -グルコシダーゼ及びアルドースレダクターゼ阻害活性成分, Mangiferin, の定量	2, 3
Y	分析, 薬学雑誌, 2001, 121(5), pp.371-378; 全文参照	1, 4-6
X	YOSHIKAWA, M., <i>et al.</i> , Kotalanol, a Potent α -Glucosidase Inhibitor with Thiosugar Sulfonium Sulfate Structure, from Antidiabetic	2, 3
Y	Ayurvedic Medicine <i>Salacia reticulata.</i> , Chem. Pharm. Bull., 1998, 46(8), pp.1339-1340	1, 4-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.08.2004

国際調査報告の発送日

31.8.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4 C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	YOSHIKAWA, M., <i>et al.</i> , SALACINOL, POTENT ANTIDIABETIC PRINCIPLE WITH UNIQUE THIOSUGAR SULFONIUM SULFATE STRUCTURE FROM THE AYURVEDIC TRADICIONAL MEDICINE <i>Salacia reticulata</i> IN SRI LANKA AND INDIA., Tetrahedron Lett., 1997, 38(48), pp.8367-8370	2, 3
Y		1, 4-6
X	MATSUDA, H., <i>et al.</i> , Antidiabetic Principles of Natural Medicines. IV. Aldose Reductase and α -Glucosidase inhibitors from the Roots of <i>Salacia oblonga</i> WALL.(Celastraceae): Structure of a New Friedelane-Type Triterpene, Kotalagenin 16-Acetate., Chem. Pharm. Bull., 1999, 47(12), pp.1725-1729	2, 3
Y		1, 4-6
X	JP 2000-86653 A(ランカアールハーブ・ティックハーブ 薬品株式会社) 2000.03.28, 全文参照 (ファミリーなし)	2, 3
Y		1, 4-6
X	JP 11-29472 A(財団法人生産開発科学研究所) 1999.02.02, 全文参照, & US 2002/0041904 A1 & US 6376682 B1	2, 3
Y		1, 4-6
X	梶本 修身ら, <i>Salacia reticulata</i> 水抽出物における境界型および軽症 2型糖尿病症例に対する臨床効果, 日本栄養・食糧学会誌, 2000, 53(5), pp.199-205, 全文参照	2, 3
Y		5, 6
X	JP 2001-103928 A(株式会社ファンケル) 2001.04.17, 全文参照 (ファミリーなし)	2, 3
Y		5, 6
Y	WO 01/49674 A2(SIMON FRASER UNIVERSITY) 2001.07.12, 全文参照, & AU 200126591 A & US 6455573 B1 & EP 1248779 A2 & CN 1404476 A & JP 2003-519220 A & US 2003/0191104 A1	1-6
A	JP 2002-104979 A(日本ケフィア株式会社) 2002.04.10 (ファミリーなし)	5, 6
P X	吉川 雅之ら, タイ産 <i>Salacia chinensis</i> の生物活性: α -グルコシダーゼ阻害活性を指標とした品質評価, 薬学雑誌, 2003, 123(10), pp.871-880	2, 3
P Y		1, 4-6
P X	JP 2003-171299 A(バイオベンチャーバンク株式会社) 2003.06.17 (ファミリーなし)	2, 3
P Y		5, 6